

410866
410866



P.- 53.170

F-1991

F.c. 16-10-75

Int. Cl.: <u>Co7D</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INTRODUCCION por 10 años

a nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

entidad japonesa

establecida en 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka,
Japón.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR UNA SAL DE TIAZOLIO".

(Clase Internacional A61k, Co7d)

410866

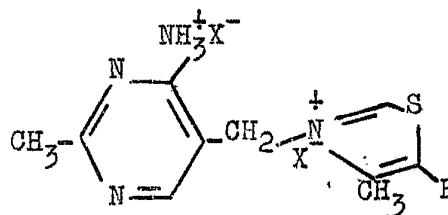


La presente invención se refiere a una composición de tratamiento y/o de prevención de la coccidiosis en las aves de corral, así como a los procedimientos para el tratamiento y/o la prevención de la coccidiosis en las aves de corral.

La coccidiosis es una enfermedad infecciosa fatal de las aves de corral, y el tratamiento y la prevención de la enfermedad representan uno de los problemas más importantes en la industria de las aves de corral.

Hasta el presente, se han llevado a cabo tentativas para tratar la enfermedad por medio de diversos agentes anticoccidianos. Sin embargo, estos agentes anticoccidianos acusan defectos, tales como una escasa actividad y poderosos efectos secundarios desfavorables.

La Sociedad solicitante ha descubierto anteriormente que las sales cuaternarias de tiazolio (di-sales) de fórmula:



en la cual R es un grupo alcoholo inferior que tiene de

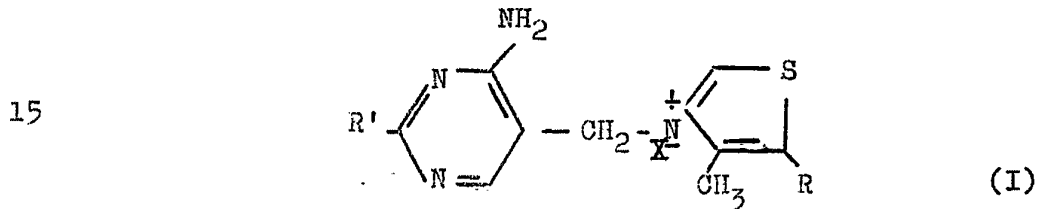
410866

21 F



1 a 3 átomos de carbono y X^- es un radical de ácido mine-
ral, exhiben un efecto anticoccidiano contra el Coccidio
(especie Eimeria) y que estas di-sales (1) poseen una
acción preventiva y curativa notable contra la coccidio-
5 sis y (2) no muestran efecto secundario alguno desfavo-
rable sobre el crecimiento de las aves de corral después
del tratamiento.

Estudios posteriores sobre este género de agen-
te anticoccidiano han conducido a la Sociedad solicitante
10 al descubrimiento de que las mono-sales cuaternarias (mono-
sales) de tiazolio de fórmula (I)



en la cual R y R' son un grupo alcohilo inferior que tie-
20 ne de 1 a 3 átomos de carbono y X^- es un radical de áci-
do mineral seleccionado dentro del grupo constituido por
 NO_3^- , NO_2^- , I^- , SCN^- y ClO_4^- , tienen una acción preventi-
va y curativa notable contra la coccidiosis, igual (o su-
perior) a la de la di-sal mencionada más arriba, así co-
25 mo las características ventajosas siguientes:

410866

21



(1) poseen una mayor estabilidad al almacenamiento que las di-sales;

(2) son menos higroscópicas que las di-sales;

(3) como no poseen propiedad electrostática, se pueden mezclar fácilmente con un alimento.

5

La presente invención se ha llevado a la práctica sobre la base de estos nuevos descubrimientos. En otros términos, la presente invención aporta composiciones para el tratamiento y/o la prevención de la coccidiosis en las aves de corral, que comprenden un soporte y/o un diluyente y una sal de tiazolio de fórmula (I) dada arriba, siendo la concentración de la sal en la composición de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,05% en peso. Aporta también un procedimiento de tratamiento y/o de prevención de la coccidiosis en las aves de corral, en el que se administra a las aves de corral una cantidad anticoccidiana de la sal de tiazolio de fórmula (I) dada arriba.

10

15

En la fórmula (I), R y R' representan un grupo alcohilo inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, siendo ejemplos un metilo, etilo, propilo e isopropilo.

20

X⁻ representa un radical de ácido mineral seleccionado de entre el grupo constituido por NO₃⁻, NO₂⁻, I⁻, SCN⁻ y ClO₄⁻. Compuestos típicos representados por la

25

4 0866

21 F



fórmula (I) que antecede son, por ejemplo, los siguientes:

mono-sal de 3-(2-metil-4-aminopirimidinil-5-metil)-4,5-dimetiltiazolio,

5 mono-sal de 3-(2-metil-4-aminopirimidinil-5-metil)-4,5-dimetiltiazolio,

mono-sal de 3-(2-metil-4-aminopirimidinil-5-metil)-4-metil-5-etiltiazolio,

mono-sal de 3-(2-metil-4-aminopirimidinil-5-metil)-4-metil-5-propiltiazolio.

10 El compuesto de fórmula (I) se puede obtener con éxito por ejemplo por un procedimiento que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

15

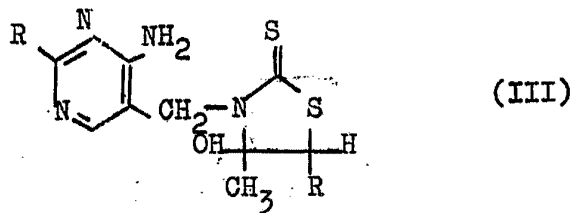


20 con sulfuro de carbono y una 3-halogeno-butanona-2 en presencia de un compuesto básico como amoníaco acuoso, un hidróxido de metal alcalino y un carbonato de metal alcalino, para obtener la 3-(2-alcoholo inferior-4-amino-pirimidinil-5-metil)-4-hidroxi-4-metil-5-alcoholo inferior-tiazolidina-2-tiona de fórmula (III)

25

410866

21 FEB 1973



5

en la cual R es un alcoholo inferior, someter el compues-
to de fórmula (III) a un tratamiento con un ácido mineral
como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico y el ácido
nitríco o un ácido orgánico como el ácido acético y el
ácido fórmico, tratar después la 3-(2-alcoholo-inferior-
10 -4-aminopirimidinil-5-metil)-4-metil-5-alcoholo inferior-
-tiazol-2-tiona resultante con un agente oxidante como
el agua oxigenada, el bromo, el permanganato de potasio
y el hipoclorito de potasio.

Una composición conforme a la presente inven-
15 ción comprende una mono-sal de tiazolio cuaternario de
fórmula (I) como constituyente activo anticoccidiano,
dispersada en o mezclada con un soporte o diluyente apro-
piado. Una tal composición puede ser administrada en for-
mas tales como polvos, gránulos, tabletas, suspensión,
20 emulsión o inyección, o se puede administrar por mezclado
con el alimento de las aves de corral o por disolución
en agua, según las diversas condiciones tales como el gé-
nero de las aves de corral, el estado de las aves de co-
rral, o su edad. El soporte o diluyente, preferiblemente,
25 no reaccionará con el constituyente activo y debe ser ad-

410866



ministrado con medidas de seguridad a las aves de corral. Soportes o diluyentes apropiados en las presentes composiciones son, por ejemplo, salvado de trigo, harina de trigo, harina de maíz, turtó de los molinos de soja, ha-
5 rina de soja, legumbres, cáscaras molidas, harina de pescado, sémola de soja, granos secos, residuos de fermentación, salvado de arroz, almidón de patata, lactosa, sacarosa, glucosa, fructosa, productos solubles de melazas, vitaminas, micelios, antibióticos, piedra caliza molida,
10 y arcilla.

La concentración óptima de la presente composición depende en cierta medida del género de sal de tiazolio empleado, del género de aves de corral o de la finalidad de la administración de la composición, es decir de
15 la prevención o de la curación. Una composición de cualquier concentración deseada se puede preparar escogiendo diluyentes apropiados y estableciendo la relación deseada soporte: constituyente activo. En general, formulaciones que contengan desde aproximadamente 0,001% a aproximadamen-
20 te 0,05%, con preferencia desde aproximadamente 0,005% a aproximadamente 0,025% en peso del constituyente activo (I) en los alimentos de las aves de corral o en el agua son convenientes para el tratamiento y la prevención de la enfermedad. Cuando se utilizan las mono-sales cuaternarias
25 de tiazolio (I) como agentes terapéuticos, se utilizan

410866

21 FEB 1974



preferiblemente las concentraciones superiores de 0,0125% a 0,05%. Formulaciones intermedias de cierta concentración se preparan con preferencia previamente, utilizando diluyentes o soportes apropiados, y se añaden al alimento acabado administrado a las aves de corral, en las proporciones requeridas. Aproximadamente de 1% a 30% en peso de mono-sal cuaternaria de tiazolio representa una concentración cómoda de las formulaciones intermedias.

A fin de permitir al especialista una mejor comprensión de la invención, se dan los experimentos representativos siguientes. En los ejemplos que siguen de formulaciones de la composición, las partes y los porcentajes están expresados en peso, salvo que se indique lo contrario. Las partes en peso tienen la misma relación con las partes en volumen que los gramos con los cm³.

Experimento 1 (acción anti-coccidiana)

Modos experimentales

- (1) pollos: machos Leghorn blancos, de nueve días
- (2) coccidio infeccioso: oocistos esporulados de Eimeria tenella
- (3) compuestos administrados: como compuesto de ensayo se utiliza un mono-nitrato y un mono-tiocianato de 3-(2-metil-4-aminopirimidinil-5-metil)-4,5-dimetiltiazolio en una concentración de 0,0063% en un alimento. Como compuesto testigo, se utiliza el clorhidrato de cloruro (di-sal) de 3-(2-metil-4-aminopirimidinil-5-metil)-4,5-di-

410866

21



metiltiazolio en una concentración de 0,0063% en el alimento.

(4) Método de ensayo: Los pollos anteriormente citados se alimentan aisladamente durante 8 días y se observa su estado de salud. Se les pesa y se dividen en varios grupos de cinco pollos cada uno. Los grupos se disponen de tal manera que su peso medio sea el mismo. A cada grupo de pollos se aplican los grupos de ensayo y el grupo testigo. Al grupo infeccioso y no infeccioso se aplica por igual cada grupo. Después de la división en grupos, el grupo de ensayo y el grupo testigo se alimentan con el alimento que contiene dichos compuestos, y los grupos infecciosos y no infecciosos se alimentan con el alimento normal. Después de haber utilizado esta alimentación durante 24 horas, cada pollo, salvo el grupo no infeccioso, se inocular por vía oral con 100.000 oocistos de Eimeria tenella.

(5) Observaciones : Se anotan a diario la mortalidad y los excrementos ensangrentados en cada grupo, hasta el final del ensayo. Ocho días después de la inoculación de los oocistos, se sacrifican todos los supervivientes y se examinan patológicamente.

(6) Explicaciones de los resultados indicados en la Tabla 1:

25

410866

21



tasa de crecimiento = $\frac{(\text{peso medio del cuerpo al final} - 1)}{\text{peso medio del cuerpo al principio}} \times 100$

relación de las tasas de crecimiento = $\frac{\text{tasa de crecimiento del grupo de ensayo}}{\text{tasa de crecimiento del grupo testigo}} \times 100$

- 5 excrementos ensangrentados: gotas de sangre, por término medio, excretadas por el intestino de cada pollo que pertenece a un grupo.

(7) Índice de eficacia según Johnson J.E. y colaboradores:

El índice de eficacia se calcula como sigue:

10

A.

Lesiones cecales	Equivalentes
Ninguna	0
Trazas	1
Ligeras	2
15 Moderadas	4
Severas	8

B.

Oocistos en el contenido cecal diluido *	Equivalentes
Ninguno en 20 campos	0
20 1 - 5 por campo	1
6-50 por campo	2
51-150 por campo	4
150 en adelante	8

25

* Los contenidos cecales se diluyen 10 veces y se ob-

410866

21 FEB 1973

servan al microscopio.

x : tasa media de A + tasa media de B en el grupo infeccioso

y : tasa media de A + tasa media de B en los grupos de ensayo

5

$$\text{Indice de eficacia} = \frac{x - y}{x} \cdot 100$$

*Cuando el valor de "x - y" es un valor negativo, el índice de eficacia recibe la cotación "0".

Tabla 1

	% en peso de compuesto en el alimento	Relación de las tasas de crecimiento del peso del cuerpo (%)	Excrementos ensangrentados después de (en días)			Indice de eficacia
			4	5	6	
Grupo de ensayo	mono-nitrato 0,0063	103,9	0	0	0	71,1
	mono-tiocianato 0,0063	98,6	0	0	0	80,3
Grupo testigo	Cloruro clorhidrato (di-sal) 0,0063	92,4	0	0	0	61,3
	testigo infeccioso	65,7	3,2	6,0	3,1	
	testigo no infeccioso	100,00	0	0	0	

Como se ve en la tabla, se observa que el mono-nitrato y el mono-tiocianato de 3-(2-metil-4-aminopirimidinil-5-metil)-4,5-dimetiltiazolio de la presente invención

410866



son sensiblemente iguales a la di-sal en eficacia contra la Eimeria tenella, y que los compuestos de ensayo no producen efectos desfavorables sobre las aves de corral.

5

Experimento 2

Modos experimentales

(1) Pollos, machos Leghorn blancos, de 12 días.

(2) Goccidio infeccioso: oocistos esporulados de Eimeria tenella

10 (3) Compuestos administrados: Como compuestos de ensayo se utiliza el mono-nitrato de 3-(2-etil-4-amino-pirimidin-5-il-metil)-4,5-dimetiltiazolio (a) en una concentración de 0,0031%, 0,0063% y 0,0125% en un alimento para aves de corral conocido per se.

15 (4) Método de ensayo: Los pollos previamente citados se crían aisladamente durante 11 días y se observa su condición de salud. Se pesan y se dividen en cinco grupos constituídos por cinco pollos cada uno. Los grupos se disponen de tal manera que su peso medio sea el mismo.
20 Tres de los cinco grupos son grupos de ensayo y dos son grupos testigo (a saber, un grupo infeccioso y un grupo no infeccioso). Los pollos de cada grupo de ensayo se alimentan con un alimento que contiene las concentraciones indicadas de compuesto (a) y dos grupos testigo son alimentados con un alimento normal de aves de corral. Después
25

410866

21



de 24 horas cada pollo, excepto los del grupo no infeccioso, se inocula por vía oral con 50.000 oocistos de Eimeria tenella.

5 (5) Observaciones: Se anotan a diario la mortalidad y los excrementos ensangrentados en cada grupo, hasta el final del ensayo. Ocho días después de la inoculación de los oocistos, se sacrifican todos los supervivientes y se examinan patológicamente.

10 La explicación de los resultados reproducidos en la tabla 2 es la misma que para el experimento 1.

Tabla 2

	% en peso de compuesto en el alimento	Relación de las tasas de crecimiento del peso del cuerpo (%)	Excrementos ensangrentados después de (en días)			Indice de eficacia
			3	4	5	
Grupo de ensayo	mono-nitrato (a) 0,0031	106,9	0	0	0	98,8
	mono-nitrato (a) 0,0063	105,2	0	0	0	100,0
	mono-nitrato (a) 0,0125	109,1	0	0	0	98,1
Grupo testigo	testigo infeccioso	80,7	1,0	2,4	3,6	-
	testigo no infeccioso	100,0	0	0	0	-

410866



Experimento 3

1. Estabilidad al almacenamiento

a. Cada sal de cloruro clorhidrato (di-sal), mono-nitrato y mono-tiocianato de 3-(2-metil-4-aminopirimidinil-5-metil)-4,5-dimetiltiazolio se añade al alimento comercial de crianza en la concentración siguiente. Después que estos alimentos se han almacenado a 30°C durante 4 semanas, a 35°C durante 2 semanas y 4 semanas, y a 40°C durante 1 semana y 2 semanas, se examina en cada grupo la cantidad que queda de cada constituyente activo. El resultado se reproduce en la tabla 1.

Tabla 1

Constituyente activo	Concentración g/g de alimento	Cantidad que queda (% de la cantidad inicial)				
		almacenamiento a 40°C		almacenamiento a 35°C		almacenamiento a 30°C
		después de 1 semana	después de 2 semanas	después de 2 semanas	después de 4 semanas	después de 4 semanas
Cloruro clorhidrato (di-sal)	132	85,0	85,4	86,7	67,5	75,4
Mono-nitrato	111	95,4	93,2	99,8	71,7	85,7
Mono-tiocianato	118	92,7	86,5	91,5	76,2	79,7

b. Cada cloruro clorhidrato (di-sal), mono-nitrato y mono-tiocianato de 3-(2-metil-4-aminopirimidinil-5-metil)-4,5-dimetiltiazolio se añade a cada alimento de crianza y alimento "stater" respectivamente a una con-

410866

21 FEB 1972



centración de 250 γ /g en forma de 3-(2-metil-4-amino-pirimidinil-5-metil)-4,5-dimetiltiazolio.

5 Después que estos alimentos se han almacenado a 40°C durante 2 semanas, se examina la cantidad que queda de constituyente activo en cada grupo. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

Alimento	Cantidad que queda (% de la cantidad inicial)	
	Alimento "stater"	Alimento de crianza
Sal		
Cloruro clorhidrato (di-sal)	67,0	67,3
Mono-nitrato	82,4	84,0
Mono-tiocianato	81,4	84,9

2. Propiedades higroscópicas

Después que cada una de las sales siguientes se ha mantenido a 40°C con una humedad relativa específica durante 7 días y 14 días, se examina el contenido en agua (%) de cada sal. Los resultados se muestran en la tabla 3.

410866



Tabla 3

Sal	Contenido en agua inicial (%)	Humedad relativa (%)	Contenido en agua (%)	
			después de 7 días	después de 14 días
Cloruro clorhidrato (di-sal)	5,45	52	8,26	8,34
		63	8,42	8,48
		75	8,87	8,89
Mono-nitrato	0,83	52	0,50	0,70
		63	0,71	0,79
		75	0,97	1,05
Mono-tiocianato	6,02	52	6,06	6,00
		63	5,76	5,99
		75	5,73	5,79

N.B.

El contenido real de agua en el tiocianato es de aproximadamente 0,2-0,3%, dado que el tiocianato tiene un mol (aproximadamente 5,8%) de agua de cristalización.

Como se ve por estos resultados, las mono-sales de la presente invención tienen una estabilidad al almacenamiento superior y propiedades higroscópicas más débiles comparativamente a las di-sales.

Ejemplo 1

Se mezclan entre sí los constituyentes siguientes:

410866



mono-tiocianato de 3-(2-metil-4-aminopirimidinil-5-
metil)-4,5-dimetiltiazolio 25 partes
harina de trigo 75 partes

5 Se añaden 0,05 partes de la mezcla, de ma-
nera homogénea, a 99,95 partes de un alimento conven-
cional para pollos.

La composición así preparada se dá como ali-
mento a pollos.

10

Ejemplo 2

Se mezclan entre sí los constituyentes si-
guientes:

15 mono-nitrato de 3-(2-metil-4-aminopirimidinil-5-metil)-
-4,5-dimetiltiazolio 10 partes
harina de soja 85 partes
sacarosa 5 partes

20 Se añaden de manera homogénea 0,05 partes
de la mezcla a 99,95 partes de alimento convencional
para ponedoras.

La composición así preparada se dá como ali-
mento a ponedoras.

Ejemplo 3

25 Se mezclan entre sí los constituyentes siguientes:

410866



mono-tiocianato de 3-(2-metil-4-aminopirimidinil-5-metil)-4,5-dimetiltiazolio 20 partes
residuo de fermentación 80 partes

5 Se añaden de manera homogénea 0,05 partes de la mezcla a 99,95 partes de alimento convencional para ponedoras.

La composición así preparada se dá como alimento a ponedoras.

10 Ejemplo 4

Se mezclan entre sí los constituyentes siguientes:

mono-nitrito de 3-(2-metil-4-aminopirimidinil-5-metil)-4,5-dimetiltiazolio 45 partes
15 lactosa 35 partes
sacarosa 20 partes

Se disuelven 10 partes de la mezcla en 10.000 partes en volumen de agua.

20 La composición así preparada se proporciona como alimento a pollos.

Ejemplo 5

Se mezclan entre sí los constituyentes siguientes:
25 nitrato de 3-(2-metil-4-aminopirimidinil-5-metil)-4,5-dimetil-tiazolio 1 parte

410866

21



harina de cereales 88 partes
carbonato de calcio 11 partes

Se añaden 0,03 partes de la mezcla a 99,97 partes de alimento convencional para ponedoras.

5 La composición así preparada se da como alimento a ponedoras.

Ejemplo 6

Preparación del constituyente activo

10 En 40 partes en volumen de metanol, se disuelven 7,5 partes de 2-metil-4-amino-5-aminometilpiridina. Se añaden a la solución 23,4 partes de amoníaco acuoso, 4,2 partes de sulfuro de carbono y a continuación 8,1 partes de 3-clorobutanona-2, y se agita durante 4 horas a
15 50°C para permitir que se produzca la reacción. Después de la reacción, se expulsa el metanol por destilación a presión reducida y se añaden al residuo 7,2 partes de ácido clorhídrico concentrado, calentándose después a 70°C durante 1 hora. Después de enfriar, se añade una solución
20 acuosa de hidróxido de sodio a la solución y se regula el valor del pH a 7 para obtener una sustancia sólida. Se separa la sustancia sólida por filtración, se lava con agua y se seca, lo cual da 13 partes de 3-(2-metil-4-aminopirimidinil-5-metil)-4,5-dimetiltiazol-2-tiona que funde a
25 223°C. Rendimiento, 90%.

410866



En 100 partes en volumen de agua, se disuelven 10 partes de 3-(2-metil-4-aminopirimidinil-5-metil)-4,5-dimetiltiazol-2-tiona. Se añaden lentamente a la solución 10,2 partes de agua oxigenada al 30%, agitando sin cesar, y manteniendo siempre la temperatura de 20°C. Se agita la mezcla resultante durante 2 horas para permitir que se produzca una reacción. Se añaden 5,5 partes de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción para regular el valor del pH al valor neutro, añadiéndose a la mezcla total así tratada una solución acuosa concentrada de 2,5 partes de tiocianato de amonio, lo cual da 8,0 partes de tiocianato de 3-(2-metil-4-aminopirimidinil-5-metil)-4,5-dimetiltiazolio (rendimiento, 80%, p.f. 188-190°C).

15

Análisis elemental: $C_{12}H_{15}N_5S_2 \cdot H_2O$

	C	H	N
Calculado:	46,28	5,50	22,49
Encontrado:	45,89	5,36	22,21

20

En lugar del tiocianato de amonio anteriormente indicado, se utiliza una solución acuosa concentrada de 2,5 partes de nitrato de sodio, lo cual da 6,5 partes de nitrato de 3-(2-metil-4-aminopirimidinil-5-metil)-4,5-dimetiltiazolio (rendimiento, 68%).

25

Después de recristalización en agua caliente, el nitrato se presenta en agujas incoloras que funden a

410866



185-18820 (descomposición).

Análisis elemental: $C_{11}H_{15}N_5O_3S$

	C	H	N
5 Calculado:	44,43	5,08	23,55
Encontrado:	44,26	5,20	23,35

Si bien la presente invención se ha descrito en relación con formas de realización preferidas, debe entenderse que se pueden realizar modificaciones y variantes sin desviarse del alcance de la invención, como el especialista lo comprenderá fácilmente. Se considera que estas modificaciones y variantes entran dentro del cuadro y están comprendidas dentro del alcance de la invención, tal como se reivindica en las reivindicaciones adjuntas.

10

15

Si la cantidad eficaz, a saber, la cantidad anticoccidiana de la mono-sal de tiazolio a administrar conforme a la presente invención se calcula en cantidad por cada 100 g de peso del cuerpo del ave de corral, se puede definir también como estando comprendida entre aproximadamente 0,5 y 10 mg. con preferencia entre aproximadamente 1 y 5 mg por cada 100 g de peso del cuerpo del ave de corral.

20

25

410866

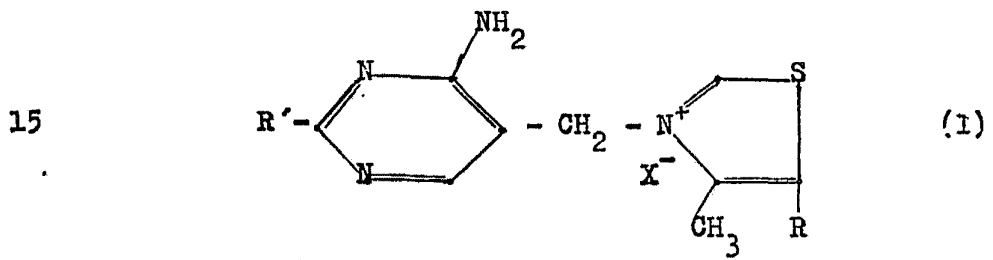
14 JUN 1975



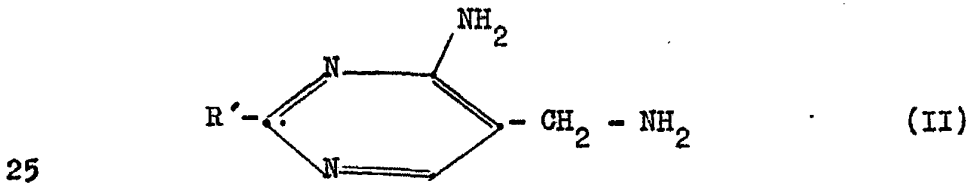
- REIVINDICACIONES -

5 Los puntos de invención propia, no nueva, pero no establecida, practicada ni divulgada en España, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Introducción, por DIEZ años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Un procedimiento para producir una sal de tiazolio de la fórmula (I)



20 en la cual R y R' son grupos alcoholo inferiores que tienen 1 a 3 átomos de carbono y X⁻ es NO₃⁻ o SCN⁻, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



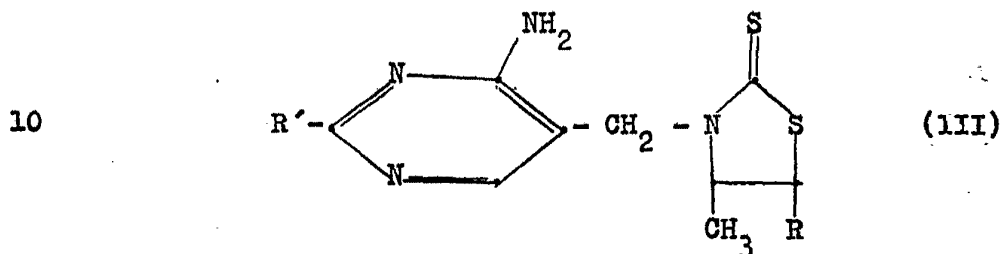
10-7-75

410866

14 JUL 1975



en la cual R' tiene el mismo significado que se ha de-
 finido anteriormente, con disulfuro de carbono y 3-ha-
 lógeno-butanona-2 en presencia de un compuesto básico,
 para obtener 3-(2-alcoholo inferior-4-amino-pirimidil-
 5 -5-metil)-4-hidroxi-4-metil-5-alcoholo inferior-tiazo-
 lidina-2-tiona de la fórmula (III):



15 en la cual R y R' tienen los mismos significados que
 se han definido anteriormente, someter el compuesto
 de la fórmula (III) a un tratamiento con un ácido inor-
 gánico, tratar la 3-(2-alcoholo inferior-4-amino-piri-
 midil-5-metil)-4-metil-5-alcoholo inferior-tiazol-2-
 -tiona resultante con un agente oxidante, neutralizar
 20 la mezcla de reacción y tratar luego la mezcla con NO_3^-
 o SCN^- .

2^a.- UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR UNA
 SAL DE TIAZOLIO.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria
 que antecede y para los fines que se han especificado.

10-7-75

- 23 -

410866

14 JUL



Esta Memoria consta de veinticuatro ho-
jas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 14 JUL. 1975
P.A.

Alberto de Elvoro
Por Poder.

10-7-75
ecv.

- 24 -